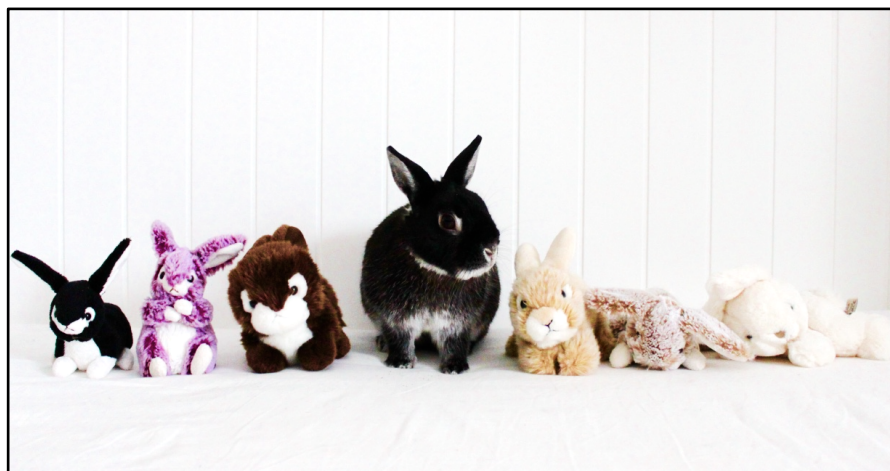


Kaningulsotvirus (RHDV) - Förekomst och spridning i Sverige, och preventiva åtgärder

Johanna Krogager

*Uppsala
2018*



Kaningsulsotvirus (RHDV) - Förekomst och spridning i Sverige, och preventiva åtgärder

Rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) - Prevalence and emergence in Sweden, and preventative measures

Johanna Krogager

Handledare: Mikael Berg, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Maria Löfgren, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:52

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Kaningsulsot, kaningsulsotvirus, RHDV, RHDV1, RHDV2, vildkanin, europeisk kanin, förekomst, spridning, vaccin

Key words: Rabbit hemorrhagic disease, rabbit hemorrhagic disease virus, RHDV, RHDV1, RHDV2, wild rabbit, European rabbit, prevalence, emergence, vaccine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	4
Kaningulsotvirus, RHDV	4
<i>Taxonomi</i>	4
<i>Smittspridning</i>	4
<i>Symptom</i>	5
<i>Patologiska förändringar</i>	6
<i>Diagnos och behandling</i>	6
Förekomst och spridning.....	7
<i>Förekomst och spridning i Sverige</i>	7
Prevention	8
<i>Vaccination</i>	8
<i>Övriga preventiva åtgärder</i>	9
Diskussion	9
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Kaningulsotvirus, RHDV (rabbit hemorrhagic disease virus) är ett *calicivirus* av genus *lagovirus* som orsakar kaningulsot, RHD hos hardjur. Kaningulsot är en allvarlig sjukdom. Den är extremt smittsam, har ett snabbt sjukdomsförlopp och är vanligen dödlig, där en infekterad individ kan dö redan två till tre dagar efter infektion. Viruset kan spridas via direktkontakt eller indirekt via infekterat material. Det kan även spridas indirekt med insekter, fåglar och vilda däggdjur. Sjukdomsbilden kan variera. En del kaniner dör plötsligt utan föregående symptom, medan andra utvecklar feber, andningssvårigheter och neurologiska symptom. Primär diagnos kan ställas utifrån anamnes och kliniska symptom. Diagnosen kan sedan bekräftas med fynd postmortem.

Det finns två varianter av viruset, RHDV1 och en nyligen uppkommen variant kallad RHDV2. RHDV1 upptäcktes år 1984 och har sedan dess spridits världen över. Upptäckten av RHDV2 gjordes år 2010 varpå det har haft en snabb spridning i Europa. Idag betraktas viruset som endemiskt i flera länder, däribland Sverige.

Denna litteraturstudie syftar till att översiktligt beskriva RHDV1 och RHDV2, granska förekomsten och spridningen av virusvarianterna i Sverige och att sammanställa preventiva åtgärder för att förhindra sjukdom och smittspridning.

Spridningsbilden i Sverige är inte helt utredd. Dokumenterade fall visar på att kaningulsot förekommer i landets södra delar upp till Gävleborgs län. Den nya virusvarianten RHDV2 har påvisats i Skåne, Blekinge, Halland, Kronoberg, Kalmar, Gotland, Västra Götaland, Stockholm, Uppsala och Gävleborgs län. RHDV2 tros ha en pågående spridning i landet och fynd tyder på att denna nyare virusvariant i allt större utsträckning ersätter den tidigare varianten RHDV1. Flera faktorer bidrar till osäkerheter kring spridningsbilden av RHDV2 vilket innebär att virusvarianten kan vara mer spridd i landet än vad som idag finns kännedom om.

Den främsta preventiva åtgärden utgörs av vaccinering av domesticerade kaniner. Tillgängliga vaccintyper som används i Sverige mot kaningulsot är *Nobivac Myxo-RHD*, *Filavac*, *Eravac* och *Cunivak RHD*. Eftersom det saknas en heltäckande spridningsbild av kaningulsot i Sverige rekommenderas vanligen djurägare att vaccinera sina kaniner mot både RHDV1 och RHDV2.

En utökad övervakning av vildkaninpopulationen tillsammans med mer omfattande epidemiologiska och molekylära undersökningar skulle kunna bidra till en aktuell spridningskarta över RHDV1 respektive RHDV2 i Sverige vilket skulle ha fördelar i flera avseenden, däribland mer korrekta veterinära råd och vaccinationsrekommendationer till kaninägare.

SUMMARY

Rabbit hemorrhagic disease virus, RHDV is a member of the family *Caliciviridae*, genus *Lagovirus* that causes rabbit hemorrhagic disease, RHD in lagomorphs. Rabbit hemorrhagic disease is characterized by being highly contagious and often lethal. The course of disease is rapid and death usually occurs between two to three days post infection. Transmission of RHDV may occur through direct contact with an infected animal or indirectly by fomites. Also vector-borne transmission can occur by insects, birds and wild mammals. The disease profile can vary. Some rabbits die without previous symptoms, while others develop fever, respiration difficulties and neurological signs. A presumptive diagnosis can be made on client history and clinical signs. The diagnosis can later be confirmed with postmortem findings.

There are two variants of the virus, RHDV1 and the newly emerged variant so called RHDV2. RHDV1 was discovered in 1984 and has since spread worldwide. The discovery of RHDV2 was made in 2010, after which it has spread rapidly throughout Europe.

This study aims to concisely describe RHDV1 and RHDV2, elucidate the prevalence and emergence of the virus variants in Sweden and to compile preventative methods to prevent disease and spread of infection.

Knowledge of the presence of RHDV1 and RHDV2 in Sweden is incomplete. Documented cases imply presence of RHDV1 in the southern parts of Sweden up to the county of Gävleborg. The newly emerged type of virus RHDV2 has been detected in the county of Skåne, Blekinge, Halland, Kronoberg, Kalmar, Gotland, Västra Götaland, Stockholm, Uppsala and Gävleborg. RHDV2 is believed to have an ongoing spread in the country, and findings suggest that this newer virus variant is replacing RHDV1 as the predominant cause of RHD in Sweden. Several factors contribute to uncertainties about the prevalence of RHDV2, which means that the virus variant may be more widely distributed in the country than is known today.

Preventive measures are mainly based on vaccinations of domesticated rabbits. Available types of vaccines in Sweden are *Nobivac Myxo-RHD*, *Filavac RHD*, *Eravac* and *Cunivak RHD*. Since lack of knowledge of the presence of RHDV1 and RHDV2 in Sweden vaccination against both types of virus is recommended.

Enhanced monitoring of the wild rabbit population along with more extensive epidemiological and molecular studies could contribute to a current distribution chart of RHDV1 and RHDV2 in Sweden, which would have several benefits, including more accurate veterinary advices and vaccination recommendations to rabbit owners.

INLEDNING

Kaningulsot orsakas av kaningulsotvirus. Sjukdomens engelska namn är rabbit hemorrhagic disease (även bokstaverat rabbit haemorrhagic disease), RHD och virusets engelska namn är rabbit hemorrhagic disease virus (rabbit haemorrhagic disease virus), RHDV (Belz, 2004; Abrantes *et al.*, 2012; SVA, 2017a). Kaningulsot är en allvarlig sjukdom som drabbar hardjur och är anmälningspliktig i Sverige (SVA, 2017a). Viruset är extremt smittsamt, har ett snabbt sjukdomsförlopp och är vanligen fatal. En infekterad individ kan dö redan två till tre dygn efter infektion (Abrantes *et al.*, 2012). Sedan upptäckten år 1984 har viruset spridits världen över (Abrantes *et al.*, 2012). År 2010 gjordes en upptäckt av en ny variant av viruset, så kallat RHDV2 (ibland även kallat RHDVb). Den tidigare varianten beskrivs vanligen som RHDV, men sedan upptäckten av den nya varianten RHDV2 beskrivs den nu även som RHDV1. RHDV2 har haft en snabb spridning i Europa sedan dess uppkomst (Neimanis *et al.*, 2018). I detta arbete kommer uttrycken RHDV1 och RHDV2 att användas och uttrycket RHDV kommer att innefatta dem båda. Detta understryks för att inte förväxling ska ske då flera äldre artiklar, som arbetet refererar till, använder RHDV till att beskriva det som i detta arbete uttrycks som RHDV1.

Denna litteraturstudie syftar till att översiktligt beskriva kaningulsotvirus, RHDV1 respektive RHDV2, granska förekomsten och spridningen av virusvarianterna i Sverige och att sammanställa preventiva åtgärder för att förhindra sjukdom och smittspridning.

MATERIAL OCH METODER

Litteraturstudien baseras på vetenskapliga artiklar från databaserna *Primo*, *Web of Science*, *Scopus* och *Google Scholar*. Sökorden som användes var ”*rabbit hemorrhagic disease*” och ”*rabbit haemorrhagic disease*”. Referenser från funna artiklar har sedan varit till grund för fortsatt sökning på relevant litteratur. Vad gäller aktuell och översiktlig bakgrundsinformation har hemsidor från *Statens Veterinärmedicinska Anstalt*, *SVA* och *World Organisation for Animal Health*, *OIE* varit informativa. För information kring vaccinationsmöjligheter i Sverige har hemsidor från *Läkemedelsverket* och *European Medicines Agency* nyttjats. För kompletterande information angående preventiva åtgärder och rekommendationer har hemsidor från *Anicura* och *Evidensia*, de två största bolagen inom svensk djursjukvård, granskats.

LITTERATURÖVERSIKT

Kaningulsotvirus, RHDV

Taxonomi

RHDV är ett *calicivirus* av genus *lagovirus* (Abrantes *et al.*, 2012). Calicivirus saknar hölje och arvsmassan består av positivt enkelsträngat RNA. Lagovirus som drabbar hardjur består av ett flertal stammar, däribland icke-patogena virusstammar (RCV) och patogena virusstammar (RHDV), där de senare orsakar kaningulsot. Inom de patogena stammarna finns tre erkända virala subtyper; klassisk RHDV, RHDVa och numera även den nya varianten RHDV2. De tidigare patogena stammarna klassisk RHDV och RHDVa har samma ursprung och är klassificerade i en och samma serotyp (Capucci *et al.*, 1998; Bárcena *et al.*, 2015). I detta arbete kommer dessa två inkluderas i uttrycket RHDV1. RHDV2 skiljer sig patogenetiskt, genetiskt och antigenetiskt från de övriga två patogena stammarna till en sådan grad att viruset sannolikt tillhör en egen serotyp (Le Gall Reculé *et al.*, 2013; Bárcena *et al.*, 2015; OIE, 2015). Ursprunget för RHDV2 är inte helt utrett. Molekylära analyser visar att RHDV2 inte uppstod genom genetisk evolution från tidigare kända lagovirus. Två möjliga vägar är evolution från icke-patogena virus som utvecklats till att bli patogena eller från ett distinkt virus vars värddjurspektra har utökats till att även drabba hardjur (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013).

Smittspridning

RHDV1 är begränsad till att endast drabba vilda och tama kaniner av arten europeisk kanin (*Oryctolagus cuniculus*), medan den nya varianten, RHDV2 har ett bredare värddjurspektra som även inkluderar hararterna kaphare (*Lepus capensis mediterraneus*), italiensk hare (*Lepus corsicanus*), fälthare (*Lepus europaeus*) och skogshare (*Lepus timidus*) (Abrantes *et al.*, 2012; Le Gall-Reculé *et al.*, 2017).

Kaningulsotviruset kan spridas via direktkontakt där de infekterade djuren utsöndrar viruspartiklar i sekret från nos, mun och ögon (Abrantes *et al.*, 2012). Även kaniner som har överlevt sin RHDV-infektion kan utsöndra viruset i fyra månader efter tillfrisknande (Belz, 2004). Sjukdomen kan även spridas indirekt via material eller utrustning som kontaminerats av infekterad individ, såsom avföring, urin eller diverse redskap (SVA, 2017a). Ytterligare kan viruset spridas över kortare distanser via vektorer som exempelvis flygande insekter, fåglar, vilda däggdjur och människor (Belz, 2004; Abrantes *et al.*, 2012). Predatorer, exempelvis hundar och rävar, som ätit ett infekterat hardjur kan utsöndra infektiösa viruspartiklar i avföringen (OIE, 2015).

RHDV har god överlevnadsförmåga i miljön utanför värddjuret (Abrantes *et al.*, 2012; SVA, 2017). Studier har konstaterat att viruset från kaninkadaver som dött av en RHDV-infektion kan vara smittförande i 91 dagar (Henning *et al.*, 2005).

Även miljöfaktorer tros ha påverkan på effektiviteten vid smittspridningen av viruset. Enligt Statens Veterinär Medicinska Anstalt, SVA ses sjukdomen i Sverige framförallt under vår, sommar och höst, vilket bland annat förklaras av att insekterna, som är vektorer för viruset, är

mest aktiva under denna period (SVA, 2017a). I många länder är sjukdomsutbrotten direkt relaterade till årstidsvariationer av insekter (Cooke, 2002; Abrantes *et al.* 2012).

Symptom

De båda virusvarianterna RHDV1 och RHDV2 ger upphov till liknande symptom (Neimanis *et al.*, 2018). Beroende på virusinfektionens utvecklingsförlopp kan infektionen resultera i olika sjukdomsbilder hos de infekterade djuren: perakut-, akut- och subakut infektionsbild. Vid den perakuta formen uppvisar de infekterade individerna inte på några symptom, utan dör plötsligt. Den akuta infektionen präglas av hög feber som kan överstiga 41°C i det tidiga stadiet av sjukdomen, depression, anorexi och apati. Kaninerna kan uppvisa respiratoriska symptom som takypné, dyspné och cyanos och ibland ses skummande och blodtillblandat nosflöde. De kan även uppvisa neurologiska symptom såsom krampanfall, paralys och ataxi. I vissa fall kan skrik observeras i det senare stadiet av sjukdomen. Efter att kaninerna fått feber dör de vanligen inom 12-36 timmar. Den subakuta formen har liknande, men lindrigare symptombild som den akuta formen. Sjukdomsförloppet är långsammare och kaninerna kan överleva upp till ett par veckor innan de slutligen avlider. Hos dessa kaniner ses ofta ikterus (gulshot) (Xu & Chen, 1989; Belz, 2004; Abrantes *et al.*, 2012; OIE, 2015; SVA, 2017a). Vid infektion av RHDV2 är den subakuta formen mer frekvent än vid RHDV1 (Le Gall-Reculé *et al.*, 2017).

Vilken typ av sjukdomsbild som kaninerna uppvisar varierar hos olika typer av populationer. Den perakuta formen ses normalt hos kaninpopulationer som tidigare inte utsatts för viruset, d.v.s. när viruset först introduceras i en population. Den akuta formen ses främst hos populationer där sjukdomen har blivit epidemisk och den subakuta formen ses först i de senare stadierna av epidemin (Xu & Chen, 1989; Belz 2004).

Generellt har sjukdomen ofta en dödlig utgång men ett fåtal kaniner är motståndskraftiga och överlever infektionen, varpå de utvecklar antikroppar mot viruset som skyddar mot återinfektion (Xu & Chen, 1989; Belz, 2004; Abrantes *et al.*, 2012). Dödligheten varierar för båda varianterna. RHDV1 har en mortalitet på 70-90 %, (OIE, 2016) medan RHDV2 har en mer varierande och vanligen lägre mortalitet motsvarande 5-70 % (Neimanis *et al.*, 2018; OIE, 2016). Mortaliteten är oftast mycket hög när sjukdomen bryter ut i ett nytt tidigare osmittat område (SVA, 2017a).

Resistens mot RHDV1

Ett fascinerande karaktärsdrag hos RHDV1 är att kaninungar upp till fyra veckors ålder är naturligt resistent mot virusvarianten, samma virusvariant som hos vuxna kaniner orsakar en mortalitet på 70-90 % (Marques *et al.*, 2012). Mottagligheten för viruset börjar när kaninerna är mellan fem till sex veckor gamla varpå den gradvis ökar upp till att de är åtta till nio veckor, då de har utvecklat en fullständig mottaglighet för viruset (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013; Bárcena *et al.*, 2015). När kaninungarna utsätts för viruset får de en mild form av sjukdomen utan kliniska symptom, varpå de förvärvar en långvarig immunitet mot viruset (Cooke & Fenner, 2002; Marques *et al.*, 2012). Förklaringen till resistensen hos kaninungarna

är inte klarlagd. En tidigare hypotes har varit att den maternella immuniteten ger kaninungarna skydd då kaninungar diar upp till fyra veckors ålder, samma tidpunkt som resistensen börjar avta (Belz, 2004). Teorin är inte utesluten men tros numera vara mer komplicerad än så (Abrantes *et al.*, 2012). En studie från 2012 beskriver att de unga kaninerna har ett snabbt och starkt immunsvaret i levern vilket är målorganet för RHDV och där virusreplikering sker (Marques *et al.*, 2012). Andra studier har visat att adhesionsfaktorer hos de unga kaninerna inte uttrycks i samma utsträckning som hos vuxna kaniner varpå viruspartiklarna inte kan binda in till målceller och åstadkomma sjukdom (Abrantes *et al.*, 2012). Till skillnad från RHDV1 kan den nya virusvarianten RHDV2 orsaka sjukdom och vara fatal även hos kaniner yngre än fyra veckor (Bárcena *et al.*, 2015; Neimanis *et al.*, 2018).

Patologiska förändringar

RHDV1 och RHDV2 ger upphov till liknande patologiska förändringar och därmed liknande makroskopiska och mikroskopiska fynd (Le-Gall Reculé *et al.*, 2011; OIE, 2015).

Makroskopiska fynd

De primära målorganen för RHDV är lever, mjälte och lungor. Sjukdomen karakteriseras av akut nekrotisk hepatit och splenomegali. Levern är skör och gulbrun till färgen med ett tydligt lobulerat mönster. Mukosan i trachea är hyperemisk och innehåller rikligt med skummande sekret. Blödningar i flera organ och utspritt koagulerat blod i blodkärl förekommer vilket är ett resultat av sjukdomstillståndet disseminerad intravasal koagulation (Marcato *et al.* 1991; Belz, 2004; OIE, 2015; Le Gall-Reculé *et al.*, 2017).

Mikroskopiska fynd

Typiska mikroskopiska fynd i levern är akut diffus nekros. I hepatocyterna återfinns runda eosinofila inklusionskroppar. I lungor och trachea ses hyperemi och blödning. I mjälten och lymfknutorna ses lymfoid nekros ((Marcato *et al.* 1991; Belz, 2004).

Diagnos och behandling

Primär diagnos kan ställas utifrån anamnes och kliniska symptom. Diagnosen kan sedan bekräftas med fynd postmortem (Belz, 2004; OIE, 2015; SVA, 2017a). Diagnosen baseras då på karaktäristiska makroskopiska och mikroskopiska fynd av akut, nekrotiserande hepatit, kompletterat med molekylära och immunohistokemiska analyser. De huvudsakliga analyserna som används för identifiering av RHDV är reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) och enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). För att särskilja mellan RHDV1 och RHDV2 och fastställa vilken variant det rör sig om krävs specifika primers och monoklonala antikroppar (MAbs) i analysen (OIE, 2016).

Det finns ingen tillgänglig botande behandling för kaniner som blivit infekterade av kanningulsotvirus och uppvisar kliniska symptom. Vården av sjuka kaniner är därför begränsad till understödjande och symptomlindrande behandling (Belz, 2004).

Förekomst och spridning

Det första rapporterade virusutbrottet av RHDV1 inträffade i Kina år 1984. Virussjukdomen visade sig vara extremt smittsam och fatal, och orsakade en hög dödlighet bland de drabbade kaninerna. På mindre än ett år dog 140 miljoner domesticerade kaniner i landet. Viruset spreds därefter snabbt över hela världen. Det första rapporterade utbrottet i Europa inträffade redan två år senare i Italien år 1986 (Abrantes *et al.*, 2012). I Sverige dokumenterades första utbrottet av RHDV1 år 1990 hos vildkaniner på Gotland. Virusets spridning till fastlandet skedde år 1993 (Neimanis *et al.*, 2018). Idag betraktas viruset som endemiskt i flera länder, däribland Sverige (Abrantes *et al.*, 2012; Neimanis *et al.*, 2018). Den omfattande spridningen av RHDV1 orsakade en kraftig minskning hos populationen av vildkaniner och domesticerade kaniner världen över (Abrantes *et al.*, 2012; Bárcena *et al.*, 2015).

I Australien och Nya Zeeland introducerades RHDV1 avsiktligt. I de två länderna är kaniner en introducerad djurart sedan 1900-talet och ses som skadedjur med negativa effekter på både jordbruket och det naturliga ekosystemet. Den enorma reduceringen av kaninpopulationen som den initiala spridningen av RHDV1 orsakade i Europa väckte intresse i länderna då det sågs som en möjlighet att minska antalet vilda kaniner genom biologisk kontroll. Efter godkännande av australienska myndigheter introducerades RHDV1 år 1991 på ön Wardang Island, fyra kilometer från Australiens sydkust. Trots stränga försiktighetsåtgärder och strikt karantän av de infekterade kaninerna på ön, spreds RHDV1 till fastlandet år 1995. Därefter spreds viruset över hela södra Australien på mindre än två år och resulterade i en enorm minskning av kaninpopulationen. I Nya Zeeland beslutade myndigheterna att inte använda sig av RHDV1 som biologisk kontrollmetod. Viruset var senare illegalt introducerat år 1997 av jordbrukare som upplevde kaninpopulationen som ett stort problem. En månad senare förklarade myndigheterna det lagligt att använda RHDV1 i detta syfte (Kovaliski, 1998; Cooke, 2002).

Den nya virusvarianten RHDV2 upptäcktes först i Frankrike år 2010 (Le Gall-Reculé *et al.*, 2011). Viruset finns idag rapporterat i länderna Spanien, Portugal, Tyskland, Danmark, Schweiz, Storbritannien, Irland, Norge, Sverige, Finland, Australien och Kanada. Det första utbrottet av RHDV2 i Sverige är dokumenterades till år 2013 på Gotland. Ett år senare var viruset även bekräftat på fastlandet (Neimanis *et al.*, 2018).

Förekomst och spridning i Sverige

Sedan den initiala spridningen av kaningulsot bland vildkaniner i Sverige har endast sporadiska fall påträffats och dokumenterats av SVA. SVA redogör för att det saknas en heltäckande bild av smittspridningen i landet men att dokumenterade fall tyder på att förekomsten av kaningulsot idag sträcker sig från södra Sverige upp till Gävleborgs län (Neimanis *et al.*, 2018). Den nya virusvarianten RHDV2 har påvisats i Skåne, Blekinge, Halland, Kronoberg, Kalmar, Gotland, Västra Götaland, Stockholm, Uppsala och Gävleborgs län. En pågående och progressiv spridning av RHDV2 tros ske i södra Sverige (SVA, 2017a).

Sedan uppkomsten av RHDV2 i Sverige år 2013, har nästintill alla bekräftade fall av kaningulsot i landet orsakats av denna nya variant. Detta antyder på att RHDV2 håller på att ersätta RHDV1 som den dominerande orsaken till sjukdomen (Neimanis *et al.*, 2018). Även i de berörda europeiska länderna har RHDV2 i dagsläget ersatt den tidigare varianten (Bárcena *et al.*, 2015).

Prevention

Eftersom kaningulsot är en allvarlig sjukdom utan tillgängliga behandlingsmetoder är preventionsmetoder av stor vikt för att förhindra sjukdom och smittspridning. Preventiva åtgärder utgörs främst av vaccination (Abrantes *et al.*, 2012).

Vaccination

Kommersiella vaccin som används i Sverige är:

- *Nobivac Myxo-RHD*: För aktiv immunisering av kaniner för att reducera dödligheten och kliniska symtom av myxomatos (kaninpest) och för att reducera dödligheten till följd av kaningulsot orsakad av RHDV1 (European Medicines Agency, 2016)
- *Cunivak RHD*: För aktiv immunisering av kaniner för att reducera dödligheten till följd av kaningulsot orsakad av RHDV1 (Nordvacc).
- *Filavac RHD*: För aktiv immunisering av kaniner för att reducera dödligheten till följd av kaningulsot orsakad av RHDV1 eller av RHDV2 (Läkemedelsverket, 2017).
- *Eravac*: För aktiv immunisering av kaniner för att reducera dödligheten till följd av kaningulsot orsakad av RHDV2 (European Medicines Agency, 2018).

RHDV2 skiljer sig antigeniskt från RHDV1, varpå en immunitet för RHDV1 endast ger ett visst skydd mot sjukdom orsakad av RHDV2 (Le Gall-Reculé *et al.*, 2013; OIE 2015; Neimanis *et al.*, 2018). Kaniner som är vaccinerade mot RHDV1 kan alltså avlida av en infektion orsakad av RHDV2 (Bárcena *et al.*, 2015).

Eftersom att det saknas en heltäckande spridningskarta för RHDV1 och RHDV2, bör den som vill skydda sina tamkaniner mot kaningulsot använda sig av ett vaccin, eller kombinera flera vacciner, med antigener från båda varianterna (OIE, 2015; SVA, 2017a; Dalton *et al.*, 2018). Det rekommenderas att utföra vaccinationen på senvintern eftersom sjukdomen är mest förekommande under våren, sommaren och hösten. Tamkaniner bör vaccineras i god tid före kontakt med andra tama eller vilda kaniner (SVA, 2017a).

Vaccination av vilda kaniner och harar är inte ekonomisk hållbart eller praktiskt möjligt. Med dagens tillgängliga vaccin skulle vaccination innebära att vildkaninerna måste infångas och hanteras vilket skulle innebära en stress hos djuren och skulle kunna leda till ett högre dödstal bland kaninerna. Då skyddet inte räcker livet ut skulle dessutom vaccinationen av djurgrupperna behöva upprepas kontinuerligt. Alternativa vaccinationsmöjligheter att tillämpa hos vildkaniner håller på att studeras och utvärderas, däribland vaccin med kapacitet för horisontell överföring (Abrantes *et al.*, 2012).

Övriga preventiva åtgärder

Vid utbrott av kaningulsot är det nödvändigt med strikt isolering av såväl smittade som friska hardjur (OIE, 2015; SVA, 2017a). Tamkaniner bör hållas så att de inte har kontakt med vildkaniner och harar. De bör även i möjligaste mån hållas åtskilda från insekter och andra vilda djur eftersom dessa kan vara smittbärare. Då viruset kan spridas med utrustning såsom kläder, skor, handskar och redskap bör dessa bytas vid besök mellan olika kaningrupper, följt av noggrann hygien. Foder, foderskålar och annan inredning bör inte flyttas mellan grupper av tamkaniner (Anicura, 2017; SVA, 2017a; Evidensia). Eftersom viruset är stabilt och resistent i miljön kan gräs och andra växter bära på smittan och bör därför inte plockas från områden där vildkaniner kan ha vistats (SVA, 2017a; Evidensia). Nya införskaffade kaniner bör hållas i karantän i minst 14 dagar innan de introduceras till den befintliga kaninpopulationen (Evidensia).

Efter ett sjukdomsutbrott är det nödvändigt med omfattande sanering och desinfektion av stallar, burar och redskap i kaninens miljö. Viruset oskadliggörs av oxiderande desinfektionsmedel där pH-värdet överstiger 12. Textilier behöver tvättas i minst 60 grader för att inaktivera viruset. Eftersom viruset har god överlevnadsförmåga i miljön finns det risk för återinfektion efter ett utbrott även då strikta saneringar utförts (OIE, 2015; SVA, 2017a). Då jord och gräs också kan vara smittförande bör inte burar placeras på en plats där sjukdomsfall av kaningulsot tidigare har inträffat (SVA, 2017a).

DISKUSSION

I denna litteraturstudie har kaningulsotvirus beskrivits där virusvarianterna RHDV1 och RHDV2 har jämförts, förekomsten och spridningen av virusvarianterna i Sverige har granskats och möjliga preventiva åtgärder för att förhindra sjukdom och smittspridning har sammanställts.

RHDV1 infekterar enbart kaniner av arten europeisk kanin (*Oryctolagus cuniculus*) medan RHDV2 även drabbar hararterna kaphare (*Lepus capensis mediterraneus*), italiensk hare (*Lepus corsicanus*), fälthare (*Lepus europaeus*) och skogshare (*Lepus timidus*) (Le Gall-Reculé *et al.*, 2017). Virusvarianterna ger upphov till liknande sjukdom hos de drabbade individerna, i avseende symptom och fynd postmortem. RHDV2 orsakar ofta ett långsammare sjukdomsförlopp och den subakuta formen av sjukdomen är mer frekvent för RHDV2 än för RHDV1 (Le Gall-Reculé *et al.*, 2017). RHDV1 har en mortalitet på 70-90 %, (OIE, 2016) medan RHDV2 har en mer varierande och vanligen lägre mortalitet på 5-70 % (Neimanis *et al.*, 2018; OIE, 2016). En påtaglig skillnad mellan virusvarianterna är att RHDV2 kan orsaka sjukdom och vara fatal även hos kaniner yngre än fyra veckor, som annars är resistenta mot RHDV1 (Bárcena *et al.*, 2015).

För att utreda den aktuella förekomsten och smittspridningen av RHDV1 och RHDV2 i Sverige granskades information från Statens Veterinärmedicinska Anstalt, SVA. SVA redogör att det saknas en heltäckande bild av virusvarianternas förekomst. Den information som fanns

att tillgå på deras hemsida var att dokumenterade fall bekräftar förekomst av kaningulsot i södra Sverige upp till Gävleborgs län, där den nya virusvarianten RHDV2 har påvisats i Skåne, Blekinge, Halland, Kronoberg, Kalmar, Gotland, Västra Götaland, Stockholm, Uppsala och Gävleborgs län (SVA, 2017a). Endast en vetenskaplig artikel som behandlade förekomsten av RHDV2 i Sverige påträffades under arbetes gång. I artikeln bekräftar de förekomsten av RHDV2 i Sverige men dessvärre gav artikeln ingen ytterligare information angående utbredningen i landet än vad som är beskrivet ovan (Neimanis *et al.*, 2018). I detta arbete har det aktuella läget i Sverige därför inte kunnat beskrivas mer grundligt.

Det finns flera faktorer som bidrar till osäkerheter kring spridningsbilden av RHDV2 i Sverige. Eftersom SVA:s övervakningsprogram bygger på att allmänheten skickar in material som sedan analyseras finns det risk för att fall av kaningulsot orsakad av RHDV2 har förbisetts. Då RHDV1 och RHDV2 ger upphov till liknande sjukdomsbild och patologiska förändringar samt att det krävs epidemiologiska och molekylära undersökningar specifika för de olika virusvarianterna för att skilja dem emellan finns en risk för att sjukdom orsakad av RHDV2 har misstagits för RHDV1 (Neimanis *et al.*, 2018). Då SVA inte särskiljer mellan virusvarianterna vid deras rutindiagnostik kan de ha blivit förväxlade med varandra. (Neimanis *et al.*, 2018; SVA, 2017b). Dessa faktorer medför att realiteten att RHDV2 kan ha funnits i Sverige tidigare än år 2013 inte kan uteslutas samt att virusvarianten kan vara mer spridd i landet än vad som idag finns kännedom om. Tecken på att RHDV2 ersätter RHDV1 som den dominerande orsaken till kaningulsot i Sverige indikerar att det sker en pågående spridning i landet och att förekomsten av RHDV2 blir allt vanligare (Neimanis *et al.*, 2018).

För att möjliggöra en fullständig kartläggning av förekomsten och smittspridningen av RHDV1 och RHDV2 framhävs vikten av att övervaka vildkaninpopulationen till antal tillsammans med mer omfattande epidemiologiska och molekylära undersökningar (Guerrero-Casado, Carpio & Tortosa, 2016; Neimanis *et al.*, 2018). Enligt SVA önskar de göra fortsatta utredningar kring förekomsten och spridningen av RHDV1 respektive RHDV2. De sätter stort värde på rapporter om sjukdomsutbrott samt inskickat material som de sparar i sin biobank, i förhoppning att kunna utvärdera förekomsten av de två virusvarianterna mer grundligt (SVA, 2017b).

Under detta arbete har intresse funnits att ta reda på hur många tamkaniner som vanligen drabbas av virusinfektion orsakad av RHDV och få en bild av hur många djurägare som förlorar sina kaniner på grund av sjukdomen. Då kaningulsot är en anmälningspliktig sjukdom i Sverige, (SVA, 2017a) kontaktades jordbruksverket varpå de meddelade att endast ett fåtal fall av kaningulsot har diagnosticerats och inrapporterats de senaste åren. De beskrev att det mest sannolikt rör sig om ett stort mörkertal (Jordbruksverket). Faktorer som kan medföra mörkertalet är troligtvis okunskap kring sjukdomen och anmälningsplikten. Då infekterade kaninerna kan dö en snabb och plötslig död utan tecken på att de varit sjuka väcker eventuellt ingen större uppmärksamhet, varpå kaninägarna inte åker in med sin kanin till veterinären eller än mindre rapporterar in att sin kanin har avlidit och skickar in kaninen för provtagning till SVA.

Den främsta preventiva åtgärden för att förebygga sjukdom och smittspridning är vaccination av tamkaninerna. Det finns olika vaccin som skyddar mot de olika varianterna av kaningulsotviruset samt vissa som skyddar mot ytterligare en virussjukdom som drabbar kaniner, så kallad myxomatos (kaninpest). De kommersiella vaccinen mot kaningulsot som används i Sverige är *Nobivac Myxo-RHD* mot myxomatos och RHDV1 (European Medicines Agency, 2016), *Cunivak RHD* mot RHDV1 (Nordvacc), *Filavac RHD* mot RHDV1 och RHDV2 (Läkemedelsverket, 2017) och *Eravac* mot RHDV2 (European Medicines Agency, 2018). Eftersom det saknas aktuella och heltäckande spridningskartor av RHDV2 i Sverige försvåras riktad vaccination, och djurägare rekommenderas att använda sig av kombinationsvaccin, alternativt flera vaccin, som skyddar mot både RHDV1 och RHDV2 för att förebygga sjukdom orsakad av kaningulsot (SVA, 2017a).

Andra preventiva åtgärder är strikt isolering av domesticerade kaniner från vilda kaniner och harar, och även från möjliga vektorer som insekter, fåglar och andra vilda djur. Karantän vid introduktion av nya kaniner till en befintlig kaninpopulation anses vara en nödvändighet. Noggrann hygien och byte av kläder och redskap mellan olika djurgrupper är viktiga faktorer. Gräs och växter från områden där vilda kaniner vistas bör inte ges till tamkaninerna. Efter ett eventuellt utbrott ska redskap i kaninens miljö rengöras noga och desinficeras (OIE, 2017; SVA, 2017a; Anicura, 2017; Evidensia). I jämförelse med vaccination innebär dessa metoder inte ett lika säkert skydd då det endast bygger på små marginaler och det bästa skyddet anses vara vaccinering av kaninerna (SVA, 2017a).

Kaningulsotvirus är en allvarlig virusinfektion hos de drabbade djuren och det finns risk att den nya varianten RHDV2 finns spridd över ett större område i Sverige än vad som idag är dokumenterat. Det finns olika typer av vaccinationer och djurägare rekommenderas att vaccinera sina kaniner med vaccin som ger skydd mot både RHDV1 och RHDV2 för att uppnå ett fullständigt skydd mot kaningulsot. Ett alternativ till vaccination är att tillämpa andra preventiva skyddsåtgärder såsom isolering och noggrann hygien men dessa är mindre säkra. Utökad övervakning av vildkaninpopulationen tillsammans med mer omfattande epidemiologiska och molekylära undersökningar skulle kunna bidra till en aktuell spridningskarta över virusvarianterna i Sverige vilket skulle ha fördelar i flera avseenden, däribland mer korrekta veterinära råd och vaccinationsrekommendationer till kaninägare.

LITTERATURFÖRTECKNING

Abrantes, J., van der Loo, W., Le Pendu, J. & Esteves, P.J. (2012). Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV): a review. *Veterinary research*, 43 (1): 12.

Anicura. *Kaningulsot - RHD. Rabbit hemorrhagic disease* (2017). <https://www.anicura.se/fakta-och-rad/kanin/kaningulsot---rhd-rabbit-hemorrhagic-disease/> [2018-03-05]

Bárcena, J., Guerra, B., Angulo, I., González J., Valcárcel, F., Mata, C.P., Castón, J.R., Bianco, E. & Alejo, A. (2015). Comparative analysis of rabbit hemorrhagic disease virus (RHDV) and a new RHDV2 virus antigenicity, using specific virus-like particles. *Veterinary Research*, 46 (1): 106.

Belz, K. (2004). Rabbit Hemorrhagic Disease. *Seminars in Avian and Exotic Medicine*, 13: 100-104.

Capucci, L., Cavadini, P., Schiavitto, M., Lombardi, G. & Lavazza, A. (2017). Increased pathogenicity in rabbit haemorrhagic disease virus type 2 (RHDV2). *Veterinary Record*, 180 (17): 426.

Cooke, B. D. & Fenner, F. (2002). Rabbit haemorrhagic disease and the biological control of wild rabbits, *Oryctolagus cuniculus*, in Australia and New Zealand. *Wildlife Research*, 29: 689-706.

Cooke, B. D. (2002). Rabbit haemorrhagic disease: field epidemiology and the management of wild rabbit populations. *Rev Sci Tech*, 21 (2): 347-358.

Dalton, K.P., Nicieza, I., Podadera, A., de Llano, D., Martin Alonso, J.M., de los Toyos, J.R., García Ocaña, M., Vázquez-Villa, F., Velasco, B., Landeta, O. & Parra, F. (2018). Fast specific field detection of RHDVb. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65 (1): 232-234.

European Medicines Agency. (2018-03-01). *Eravac*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/004239/WC500214907.pdf [2018-03-06]

European Medicines Agency. (2016-08-18). *Nobivac Myxo-RHD*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002004/WC500112961.pdf [2018-03-06]

Evidensia. *Vaccination kanin*. <https://evidensia.se/vara-tjanster/vaccination-kanin/> [2018-03-05]

Guerrero-Casado, J., Carpio, A.J. & Tortosa, F.S. (2016). Recent negative trends of wild rabbit populations in southern Spain after the arrival of the new variant of the rabbit hemorrhagic disease virus RHDV2. *Mammalian Biology*, 81 (4): 361-364.

Henning, J., Meers, J., Davies, P.R. & Morris, R.S. (2005). Survival of rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) in the environment. *Epidemiology & Infection*, 133: 719-730.

Kovaliski, J. (1998). Monitoring the spread of rabbit hemorrhagic disease virus as a new biological agent for control of wild European rabbits in Australia. *Journal of Wildlife Diseases*, 34 (3): 421-428.

Le Gall-Reculé, G., Zwingelstein, F., Boucher, S., Le Normand, B., Plassiart, G., Portejoie, Y., Decors, A., Bertagnoli, S., Guérin, J.L. & Marchandeau, S. (2011). Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France. *Veterinary Record*, 168 (5): 137-138.

Le Gall-Reculé, G., Lavazza, A., Marchandeau, S., Bertagnoli, S., Zwingelstein, F., Cavadini, P., Martinelli, N., Lombardi, G., Guérin, J.L., Lemaitre, E., Decors, A., Boucher, S., Le Normand, B. & Capucci, L. (2013). Emergence of a new lagovirus related to Rabbit Haemorrhagic Disease Virus. *Veterinary Research*, 44: 81.

Le Gall-Reculé, G., Lemaitre, E., Bertagnoli, S., Hubert, C., Top, S., Decors, A., Marchandeau, S. & Guitton, J.S. (2017). Large-scale lagovirus disease in European brown hares (*Lepus europaeus*) in France caused by RHDV2 strains spatially shared with rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary Research*, 48: 70.

Läkemedelsverket (2017-12-18). *Produktresumé, Filavac*.
<https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20160628000029&type=product> [2018-03-06]

Marcato, P.S., Benazzi, C., Vecchi, G., Galeotti, M., Della Salda, L., Sarli, G. & Lucidi, P. (1991). Clinical and pathological features of viral haemorrhagic disease of rabbits and the European brown hare syndrome. *Rev Sci Tech*, 10 (2): 371-392.

Marques, R.M., Costa-E-Silvia, A., Aguas, A.P., Teixeira, L. & Ferreira, P.G. (2012). Early inflammatory response of young rabbits attending resistance to calicivirus (RHDV) infection. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 150 (3-4): 181-188.

Neimanis, A.S., Ahola, H., Zohari, S., Pettersson, U.L., Bröjer, C., Capucci, L. & Gavier-Widén, D. (2018). Arrival of rabbit haemorrhagic disease virus 2 to northern Europe: Emergence and outbreaks in wild and domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Sweden. *Transboundary and Emerging Disease*, 65 (1): 213-220.

Nordvacc. *Cunivak* *RHD*.
<http://www.nordvacc.se/index.php/sv/produkter/vacciner/cunivak/cunivak-rhd> [2018-03-06]

Statens Veterinärmedicinska Anstalt, SVA (2017a). *Kaningulsot (Rabbit hemorrhagic disease, RHD)*. <http://www.sva.se/djurhalsa/andra-djurslag/kanin-sjukdomar/kaningulsot> [2018-02-18]

Statens Veterinärmedicinska Anstalt, SVA (2017b). *Kaningulsot och vaccination*. <http://www.sva.se/djurhalsa/andra-djurslag/kanin-sjukdomar/kaningulsot/kaningulsot-och-vaccination> [2018-02-28]

World Organisation for Animal Health, OIE (2015). *Rabbit haemorrhagic disease*. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/Disease_cards/RHD.pdf [2018-02-19]

World Organisation for Animal Health, OIE (2016). *Rabbit haemorrhagic disease*. OIE Terrestrial Manual. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.06.02_RHD.pdf [2018-02-19]

Xu, Z.J. & Chen, W.X. (1989). Viral haemorrhagic disease in rabbits: a review. *Veterinary Research Communications*, 13 (3): 205-212.

Icke publicerat material

Jordbruksverket. Mailkontakt. [2018-03-12].